

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特許公報(B2)

平4-4296

⑬ Int. Cl.³

A 61 K 9/70

識別記号

3 7 8
3 7 7

庁内整理番号

7038-4C
7038-4C

⑭公告 平成4年(1992)1月27日

発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 シート状口腔粘膜付着製剤

⑯特 願 昭62-145201

⑰公 開 昭63-310818

⑱出 願 昭62(1987)6月12日

⑲昭63(1988)12月19日

⑳発 明 者 多 々 良 光 敏 神奈川県川崎市多摩区宿河原325
 ㉑発 明 者 石 川 慎 一 埼玉県上福岡市元福岡2-3-6
 ㉒発 明 者 前 田 真 悟 千葉県千葉市越智町705-302
 ㉓発 明 者 森 岡 茂 夫 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1352-185
 ㉔出 願 人 佐藤製薬株式会社 東京都品川区東大井6丁目8番5号
 ㉕代 理 人 弁理士 田代 丞治
 審 査 官 吉 村 康 男
 ㉖参 考 文 献 特開 昭63-93717(JP, A) 特開 昭63-101316(JP, A)

1

⑳ 特許請求の範囲

1 ブラン及び／又はブラン誘導体を粘着剤とするシート状口腔粘膜付着製剤であつて、シートの粘膜付着面を除く全面を膜で被覆してなる製剤。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はシート状口腔粘膜付着製剤に関する。さらに詳しくは、粘膜に対し強い付着力を有するブラン及び／又はブラン誘導体を粘着剤とするシート状口腔粘膜付着製剤であつて、これに含有する薬物の放出を制御し、さらに治療効果を高めるためにシートの粘膜付着面を除く全面を膜で被覆してなるシート状口腔製剤に関する。

従来の技術

従来、薬物投与には経口投与、注射等が一般的であるが、経口投与は消化管における分解の速いもの、吸収されても体内での代謝の速いものには適当でなく、胃腸障害をおこしやすいものにも適当でない。また注射は患者自身による投与が困難であり、患者に疼痛を与えるばかりでなく、筋拘縮症を起す危険性もある。

近年、このような薬物の新しい投与経路として、経皮吸収製剤や徐放性マイクロカプセル等が

2

検討されている。経皮吸収製剤は通例軟膏剤や貼付剤等の形で投与されるが、皮膚の状態、年齢、性別、適用部位等により薬物吸収量や吸収速度が大きく影響を受ける欠点がある。

5 とくに口腔内における疾患において、たとえば歯槽膿漏、口内炎、歯痛に対しては、従来より種々の薬物を軟膏や液剤等の形で局所塗布する治療法がとられてきたが、このような方法では塗布後短時間のうちに唾液等に溶解して飲み下されてしまひ、薬効の持続時間を長く保てないという欠点があつた。また、種々の疾患に対し、口腔粘膜から薬物を吸収させようとして、舌下錠、トローチ剤、パツカル剤などを用いることも行なわれている。

15 これらのうち舌下錠は速効性を期待して用いるものであり、トローチ剤は口腔内疾患に対して局所的に作用させるものであり、パツカル剤は口腔粘膜から薬物を除々に吸収させて、口腔内疾患に限らず種々の疾患を治療するものである。

20 しかしこれらの従来の製剤は、口腔内に異物感を与えたり、かみくだいたり、飲み込んでしまふといった服用をされる欠点を有し、さらに口腔内での保持時間が比較的短く、薬物吸収量の点でも充分とはいえない状況にある。

一方、これらの欠点を補うべく、ゲル化能を有する各種粘膜付着剤が提案されている。

発明が解決しようとする問題点

しかし、これらの多くは粘膜に付着固定するのに時間を要す、粘膜に対する付着力が弱いため使用途中ではがれやすい、付着時間が比較的短い、あるいは粘膜付着面以外からの薬剤の流出がおこる等の欠点を有しており、柔軟性、付着性およびとくに使用感の面においてより優れた特性を有する付着性製剤が強く要望されているのが現状である。

本発明はかかる現状に鑑み、口腔粘膜に貼付した際優れた形態安定性を有し、粘膜への密着性、柔軟性にすぐれた新規なシート状口腔粘膜付着製剤を提供することにある。

問題を解決するための手段

本発明は、粘膜に対し強い付着力を有するプルラン及び／又はプルラン誘導体を粘着剤とするシート状口腔粘膜付着製剤であつて、シートの粘膜付着面を除く全面を、薬物の放出を制御する為の膜で被覆してなるシート状口腔粘膜付着製剤を提供することにある。

なお、水に溶解またはゲル化して粘膜に対し付着性を有する粘膜剤としては、一般にアルギン酸ナトリウム、トラガントゴム、アラビアゴム、デキストリン、デキストラン、プルラン、アミロース、ゼラチン、カラギーナン、キトサンの様な天然系；メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースの様な半合成系；ポリアクリル酸およびその塩、アクリル酸共重合体およびその塩、ポリビニルアルコール、無水マレイン酸共重合体、ポリビニルピロリドンのような合成系などを一般的に挙げることができる。これらの中でフィルム成形性および得られるフィルムの強度、柔軟性、とくに粘膜に対する付着性の点から鋭意検討を行なつた結果、プルランおよび／またはその誘導体がとくに好ましいことがわかつた。粘膜に対する付着性試験はレオメーター（不動工業株式会社製）によつて行なつた。

本発明でいうプルランとは、黒酵母といわれる不完全菌 *Aureobasidium pullulans* を、炭素源として蔗糖、マルトース、澱粉部分分解物を用いて

培養した際に、その菌体外に生産される多糖類であり、その水溶液は無味、無臭である。プルランの分子量は、とくに限定されないが、本発明に用いる際得られるフィルムの機械的強度、造膜性の点から5～50万の範囲のものが好ましい。一方、水溶性プルランエーテルおよび水溶性プルランエステルはプルランを原料にして合成される誘導体であり、プルランの水溶性を維持し得る範囲で各種の基に置換したものである。水溶性プルランエーテルの代表例としては、メチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル等があげられ、水溶性プルランエステルの代表例としては、アセテート、ブチレート等があげられる。

これら、プルラン、水溶性プルランエーテルおよび水溶性プルランエステルで製したシートは、湿润した粘膜に貼付した際速かに強い付着力を示す。

また本シート中には、粘着剤としてのプルラン及び／又はプルラン誘導体の他にシートに柔軟性を与え凹凸のある歯肉部、運動の激しい頬部等への密着性を高めるため可塑剤を添加することができる。

このような可塑剤としては、たとえばグリセリン、エチレングリコール、ソルビトール、マルチトール、ポリプロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、マンニトール、キシリトール等の多価アルコール、または1, 2, 6-ヘキサントリオール、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジエチレントリアミン、トリエチレントトラミン、エタノールアミン、プロピルアミン等のアミン類、トリマセチン、フタル酸ジブチル、酢酸ラノリン、モノステアリン酸エチレングリコール等のエステル類等が挙げられる。これらの中から1種または2種以上選択して添加すれば良い。添加量は、とくに限定されないが得られる製剤の柔軟性および成型性の点から全量の5～60%、好ましくは10～40%の間で用いる。

なお、本製剤においてシートを膜で被覆する場合、本製剤からの薬物の放出は、主に粘膜付着面からおこなわれ、その放出性はシートを被覆する膜の材質および被覆形態で制御される。膜の材質としては、口腔内に適用しうるものであれば特に限定されないが、シートの柔軟性を損なうことな

く目的とする薬物放出を得るものが好ましい。

膜の材質の具体例としては、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のセルロース誘導体、メタクリレートと塩化トリメチルメタクリルエチルアンモニウムとの共重合体、ジメチルアミノエーテルメタクリレートとその他の中性のメタクリレートとの共重合体等のアクリル酸もしくはメタクリル酸誘導体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等のビニル誘導体、酢酸フタル酸デンプン等の糖類多価アルコール誘導体等が挙げられる。

これらのうち1種もしくは2種以上を選択してシートの粘着面以外の全表面を被覆する。

さらにこの膜には、シート中の薬物放出の制御性を高める為、必要に応じて上記材質に加えて、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステル、プロピレンオキシドエチレンオキシド共重合体等の薬物の膜透過性を変化させる物質を配合することができる。

シートを被覆する部位は、シートの口腔粘膜への付着面を除く全面であり（第1図）、薬物の放出を促進する必要がある場合には、制御膜の一部を開放してもよい（第2図）。

また本発明において使用できる薬物は、粘膜部または粘膜の炎症部に適用して全身的または局所的な治療効果および予防効果の期待し得るものであればとくに限定されない。かかる薬物の例としては、たとえばアセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、コルヒチン、プロベネジド等の鎮痛消炎薬； α -キモトリプシン等の消炎酵素；ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等の消炎ステロイド類；塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；塩酸テトラサイクリン、ロイコマイシン、フラジオマイシン、ペニシリンおよびその誘導体、セファロスポリン誘導体、エリスロマイシン等の抗生物質；スルファチアゾール、ニトロフラゾン等の化学療法薬；ベンゾカイン等の局所麻酔薬；ジギタリス、

ジゴキシン等の強心薬；ニトログリセリン、塩酸ババベリン等の血管拡張薬；リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去たん薬；塩酸クロルヘキシジン、ヘキシルレゾルシン、塩化デカリニウム、メタクリジン等の口内殺菌薬；ペプスタチン、アズレン、フェノバリンおよびビタミンU等の消化器管用薬；塩化リゾチーム、デキストラナーゼ等の酵素；インシュリン等の血糖降下薬；その他止血薬、性ホルモン類、血圧降下薬、鎮静薬、抗悪性腫瘍薬等があげられる。

これらの薬物は1種または必要に応じて2種以上を混合して用いることができる。

実施例

以下に実施例により、本発明をさらに具体的に詳述する。

粘着シート製造工程

プルラン（平均分子量20万）80g、濃グリセリン30g、アズレンスルホン酸ナトリウム8gに水を加えて全量400gとし、均一に混合後脱泡する。これをプラスチック板上に展延し、温風乾燥し厚さ500 μ m、水分1%のフィルムを得る。これを直径12mmの円状に打ち抜いたものをシート〔A〕とする。

制御膜コーティング工程

シート〔A〕を第3図に示すように回転軸に固定したドラムに密着させたのちコーティング液（エチルセルロース5%／クロロホルム溶液）に5秒間浸す。ドラムをコーティング液から取り出し、500rpmで回転させ過剰のコーティング液を除去する。温風乾燥によりクロロホルムを完全に除去しシート〔A〕をドラムより外す。

かくしてシート直径12mmの粘着部の片面および側面に膜を被覆してシート部分の直径10mmの粘着部を有するシート状口腔粘膜付着製剤（第4図）を得る。

試験法

実施例で得たシート状口腔粘膜付着製剤を10人のパネラーの上顎歯肉部に付着させ、30分間隔で自然流出唾液をサンプリングし、唾液中の薬物濃度の時間推移を測定した。

結果

本製剤は、10人のパネラーの歯肉部粘膜にすみやかに付着し、異和感、会話の障害等を訴えることなく、かつ第5図に示すように長時間にわたり

7

8

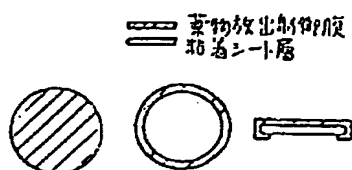
薬物の一定唾液中濃度を維持した。

図面の簡単な説明

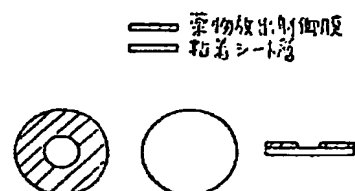
添付図面中、第1及び2図は本発明による製剤の正面及び側面図、第3図は制御膜コーティング工

程を示す略示図、第4図は第3図の工程により得られた製剤の正面及び側面図、第5図は本発明による製剤の使用による唾液中薬物濃度と時間との関係を示すグラフである。

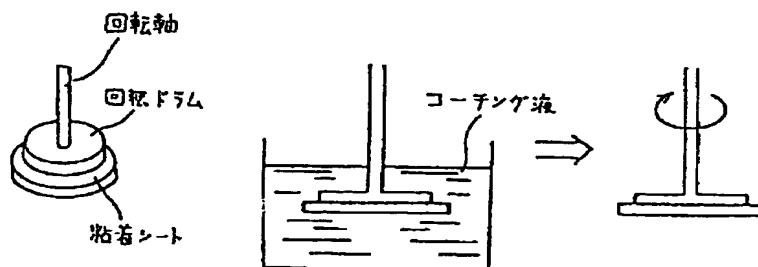
第1図



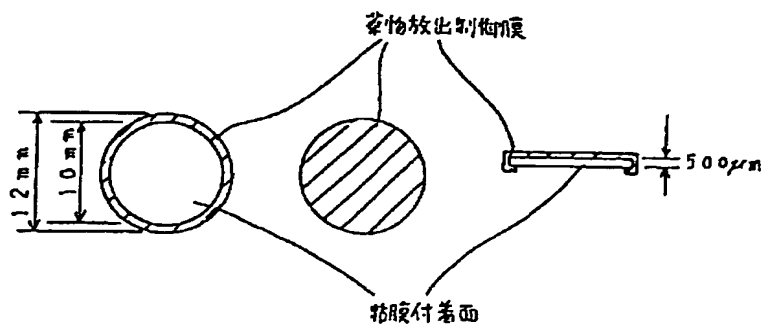
第2図



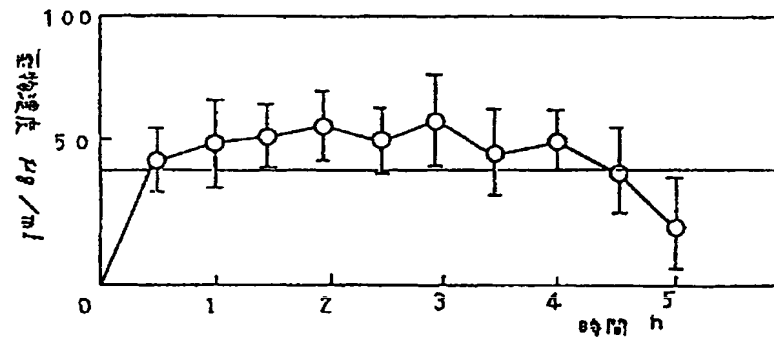
第3図



第4図



第 5 図



SHEET PREPARATION TO BE APPLIED TO ORAL MUCOSA

Patent Number: JP63310818
Publication date: 1988-12-19
Inventor(s): TATARA MITSUTOSHI; others: 03
Applicant(s): SATO SEIYAKU KK
Requested Patent: ☐ JP63310818
Application Number: JP19870145201 19870612
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/70
EC Classification:
Equivalents: JP1893717C, JP4004296B

Abstract

PURPOSE: To obtain the titled preparation having excellent shape-stability when applied to oral mucosa and having excellent adhesivity to the mucosa and high flexibility and durability of drug action, by using a pullulan (derivative) as a tacky adhesive agent.

CONSTITUTION: A sheet preparation to be applied to oral mucosa is prepared by using a tacky adhesive agent consisting of pullulan and/or a pullulan derivative (e.g. water-soluble pullulan ester or pullulan ether) and, as necessary, a plasticizer such as polyhydric alcohol or amides added to the pullulan. The drug-releasing rate of the preparation can be controlled by covering the total or a part of the sheet excluding the surface contacting with the oral mucosa with a film of a (co)polymer of a cellulose derivative, (meth)acrylic acid derivative, etc.

Data supplied from the esp@cenet database - I2